

Cited Reference 6
NO corresponding English publication is available.
(for JP2006-506053)

Cited Reference 7
(for JP2003-532073)

PERCUTANEOUS ABSORBING PREPARATION

Publication number: JP2202813 (A)

Publication date: 1990-08-10

Inventor(s): TSUKAHARA HIROKO; AZUMA MASATO

Applicant(s): SEKISUI CHEMICAL CO LTD

Classification:

- international: A61K9/70; A61K47/14; A61L15/44; A61L15/58;
A61K9/70; A61K47/14; A61L15/16; (IPC1-7): A61K9/70;
A61K47/14; A61L15/44; A61L15/58

- European:

Application number: JP19890023074 19890131

Priority number(s): JP19890023074 19890131

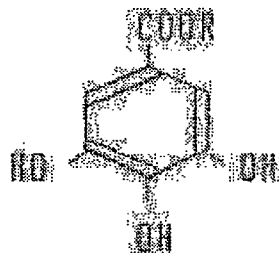
Also published as

 JP2638635 (B2)

Abstract of JP 2202813 (A)

PURPOSE: To obtain percutaneous absorbing preparation useful for various medical treatments effectively making skin to absorb drug in safety without skin irritation, containing specific gallic acid alkyl ester as absorption accelerator.

CONSTITUTION: Gallic acid alkyl ester expressed by the formula (R is 1-18C alkyl) is contained in the aimed preparation as drug (e.g. antipyretic analgesics and antiphlogistic such as indomethacin or salicylic acid, or steroid-based antiphlogistic such as hydrocortisone) and absorption-accelerator of said drug. Contained fraction of the compound expressed by the formula in the preparation is 0.5-30wt.%. The percutaneous absorbing preparation is used in various styles such as tape preparation, patching agent or cataplasm.; On one face of support of tape preparation or patching agent, tacky agent layer containing drug and absorption accelerator (butyl acrylate, etc., as tacky agent) is formed.



Data supplied from the esp@cenet database — Worldwide

引用文献 6

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-202813

⑬ Int. Cl.⁵ 識別記号 庁内整理番号 ⑭ 公開 平成2年(1990)8月10日
A 61 K 9/70 3 6 3 7624-4C
47/14 E 7624-4C
A 61 L 15/44
15/58
6779-4C A 61 L 15/06
6779-4C 15/03
審査請求 未請求 請求項の数 5 (全9頁)

⑮ 発明の名称 経皮吸収製剤

⑯ 特 願 平1-23074

⑰ 出 願 平1(1989)1月31日

⑱ 発 明 者 塚 原 弘 子 大阪府高槻市千代田町5番5号

⑲ 発 明 者 東 正 人 大阪府三島郡島本町若山台1丁目3番3-205号

⑳ 出 願 人 積水化学工業株式会社 大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号

明 細 書

1. 発明の名称

経皮吸収製剤

2. 特許請求の範囲

1. 薬物および該薬物の吸収促進剤を含有する
経皮吸収製剤であって、

該吸収促進剤が没食子酸アルキルエステルであ
り、

該没食子酸アルキルエステルのアルキル基の炭
素数が1~18である、

経皮吸収製剤

2. 前記吸収促進剤を0.5~30重量%の割合で
含有する特許請求の範囲第1項に記載の経皮吸収
製剤。

3. 支持体の片面に前記薬物および前記吸収促
進剤を含有する粘着剤層が設けられたテープ製剤
である特許請求の範囲第1項に記載の経皮吸収製
剤。

4. 前記粘着剤層の粘着基剤がアクリル系粘着
剤またはゴム系粘着剤である特許請求の範囲第3

項に記載の経皮吸収製剤。

5. 前記アクリル系粘着剤が、炭素数4~18の
アルキル基を有する(メタ)アクリル酸アルキル
エステルの(共)重合体および/または炭素数4
~18のアルキル基を有する(メタ)アクリル酸ア
ルキルエステルと他の官能性モノマーとの共重合
体であり、該粘着剤中に(メタ)アクリル酸アル
キルエステル(共)重合体が50重量%以上の割合
で含有される特許請求の範囲第4項に記載の経皮
吸収製剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は薬物を含有する軟膏、パップ剤、テー
プ製剤などの経皮投与形製剤に関する。本発明は、
特に、該薬物の経皮吸収性を高めた経皮吸収製剤
に関する。

(従来の技術)

全身もしくは局部での薬効を得るために、経皮
投与形製剤を用い、薬物(生理活性物質)を皮膚
を介して吸収させることが行われている。この経

皮投与法は、従来の経口投与法に比べて利点が多い。例えば、薬物を経口投与すると、腸で吸収された薬物は肝臓へ循環して代謝を受けるため、その薬効を発揮する前にかなりの量が分解されてしまう。これに対して、経皮投与法では、吸収された薬物は体内の初回循環時に肝臓を通過しない。そのため、肝臓での代謝により薬効が大幅に減じることがない。非ステロイド系炎症剤を経口投与すると胃腸障害を生じやすいが、経皮投与法ではこのような胃腸障害が生じにくい。薬物の吸収性をコントロールすれば、薬物が短時間に大量に吸収されるために起こる副作用を軽減することが可能となる。長時間にわたり一定の薬物血中濃度を維持できれば薬物の投与回数を減らすこともできる。

しかし、経皮吸収製剤を用いて薬物を投与しても、該薬物が皮膚を透過しにくく生体利用率（バイオアベイラビリティ）が低くなる場合が多い。特に、皮膚表面には角質層が存在し、この角質層は体内へ異物が侵入するのを防ぐバリアー機能を

有するため、薬理効果を発揮しうるに充分な量の薬物が皮膚を通して吸収されない場合が多い。

角質層のバリアー機能を弱めて充分な量の薬物を吸収させるべく吸収促進剤を含有させた製剤が製造されている。例えば、特開昭57-9714号公報、特公昭58-43368号公報、特開昭58-52216号公報、特開昭58-79918号公報、特開昭60-13720号公報および特開昭60-11431号公報には、吸収促進剤を粘着剤層に含有させた貼付剤などが開示されている。

上記吸収促進剤のうち、例えば、サリチル酸、尿素、ジメチルスルホキシドは角質を溶解することが知られているが、これらを添加しても薬物の経皮吸収性は必ずしも良好ではない。プロピレングリコール、グリセリン、ピロリドンカルボン酸ソーダなどは角質層に水分を保持させ得るが、薬物吸収促進効果がほとんど認められない。ジメチルスルホキシドなどは、皮膚を刺激して紅斑やかぶれを生じやすい。アジピン酸ジイソプロピルなどのジカルボン酸エステルや脂肪酸エステルを粘着剤層に含有させてテープ製剤とすると、粘着剤

3

と薬物との相溶性が低下するため、薬物が粘着剤から析出しやすく、粘着性が低下することもある。デオグリコール酸カルシウムなどのイオン含有化合物は悪臭の原因ともなる。上記化合物の他、ミリスチン酸エステル、アジピン酸エステル、ラウリル硫酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテルなども開示されているが、これらの吸収促進剤を用いても皮膚を通しての薬物の吸収量は必ずしも充分であるとはいえない。このように、薬物を効果的に吸収させる経皮吸収製剤はいまだ得られていないのが現状である。

（発明が解決しようとする問題点）

本発明は上記従来の欠点を解決するものであり、その目的とするところは、含有する薬物を効果的に皮膚を通じて吸収させる製剤を提供することにある。本発明の他の目的は、含有される薬物の経皮吸収性を高め、かつ皮膚に対する刺激性がなく生体に対して安全な吸収促進剤を含有する経皮吸収製剤を提供することにある。本発明のさらに他の目的は、基剤の性質を変化させることがなく、

5

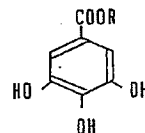
4

しかも、薬物が析出することがなく、かつ含有される薬物の変性が生じることのない吸収促進剤を含有する経皮吸収製剤を提供することにある。

（問題点を解決するための手段）

本発明の経皮吸収製剤は、薬物および該薬物の吸収促進剤を含有する経皮吸収製剤であって、該吸収促進剤が没食子酸アルキルエステルであり、該没食子酸アルキルエステルのアルキル基の炭素数が1～18であり、そのことにより上記目的が達成される。

本発明に用いられる吸収促進剤は、下記式で示される没食子酸アルキルエステル（3、4、5、トリヒドロキシ安息香酸アルキルエステル）である：



ここでRは炭素数1～18のアルキル基である。上記没食子酸アルキルエステルのアルキル基とし

6

ては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、iso-プロピル基、n-ブチル基、iso-ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-アミル基、iso-アミル基、sec-アミル基、tert-アミル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、2-エチルヘキシル基、ノニル基、デシル基、ラウリル基、セチル基、ステアリル基、アリル基などが挙げられる。このような没食子酸アルキルエステルは製剤中に0.5～30重量%の割合で含有される。この割合は、軟膏剤、クリーム製剤などでは製剤全体に対する含有量を示し、例えば、テープ製剤やパップ剤などの貼付剤では、薬物含有層（粘着剤層）に対する含有量を示す。後述の薬物含有量についても同様である。吸収促進剤の量が過少であると薬物の吸収促進効果が得られない。過剰であっても薬物の吸収性はそれ以上向上しないばかりか、例えばテープ製剤では粘着物性が低下し、粘着剤との相溶性が悪化する。

使用される薬物（生理活性物質）は経皮投与により皮膚を透過しうるものであればよく、特に限

定されない。例えば、解熱消炎鎮痛剤、ステロイド系抗炎症剤、血管拡張剤、高血圧・不整脈、血圧降下剤、鎮咳去痰剤、抗腫瘍剤、局所麻酔剤、ホルモン剤、喘息・鼻アレルギー治療剤、抗ヒスタミン剤、抗凝血剤、鎮痙剤、脳循環・代謝改善剤、抗うつ・抗不安剤、ビタミンD製剤、血糖降下剤、抗潰瘍剤、睡眠剤、構成物質などが挙げられる。

解熱消炎鎮痛剤としては、インドメタシン、サリチル酸、アスピリン、アセトアミノフェン、ジクロフェナクナトリウム、イブプロフェン、スリンダック、ナプロキセン、ケトプロフェン、フルフェナム酸、イブフェナック、フェンブフェン、アルクロフェナック、フェニルブタゾン、メヘナム酸、ベンダザック、ピロキシカム、フルルビプロフェン、ベンタゾシン、塩酸ブレンオルフィン、酒石酸ブトルフェノールなどがある。

ステロイド系抗炎症剤としては、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、フルオロシノロンアセトニド、フルドキシコルチド、メチルプレドニゾロ

7

ン、酢酸ヒドロコルチゾン、トリアムシノロンアセトニド、デキサメタゾン、酢酸ヘタメサゾン、吉草酸ジフルコルトロン、プロピオンクロヘタゾール、フルオシノニドなどがある。

血管拡張剤としては、ジルチアゼム、ベラパミル、四硝酸ペンタエリスリトール、ジピリダモール、硝酸イソソルビド、ニフェジピンなどがある。

高血圧・不整脈用剤としては、プロパノロール、アテノロール、ピンドロール、硫酸キニジン、アジマリン、塩酸アルブレンロール、酒石酸メトプロロール、ナドロール、マレイン酸チモロール、ジソピラミドなどがある。

血圧降下剤としては、塩酸クロニジン、カプトリル、塩酸ブラゾシン、硫酸ベンブトロール、酢酸グアナベンズ、塩酸グアンファシン、酢酸グアナベンズ、塩酸ブナゾシン、マレイン酸エラナブリル、塩酸アロチノロール、塩酸ブニトロロールなどがあげられる。

鎮咳去痰剤としては、塩酸プロカテロール、硫酸テルブタリン、臭化水素酸フェノテロール、塩

8

酸ツロブテロール、塩酸アンブロキシソール、塩酸ビルブテロール、塩酸マブテロール、塩酸クレンブテロール、塩酸トリメトキノール、フマル酸フェルモテロールなどがある。

抗腫瘍剤としては、5-フルオロウラシル、1-(2-テトラヒドロフリル)-5-フルオロウラシル、マイトマイシンCなどがある。

局所麻酔剤としては、ベンゾカイン、プロカイン、リドカイン、テトラカインなどがある。

ホルモン剤としては、エストロゲン、エストラジオール、テストステロン、プロゲステロン、プロスタグランジンなどのステロイドホルモン類；インスリンなどのペプチドホルモン類などがある。

喘息・鼻アレルギー治療剤としては、フマル酸ケチフェン、塩酸アゼラスチン、クロモグリク酸ナトリウムなどが、抗ヒスタミン剤としては塩酸シクロヘプタジン、塩酸ジフェンヒドラミン、フェンペンザミン、メキタジンなどがある。

抗凝血剤としては、ヘパリンなどが、鎮痙剤としてはスコボラミン、クロフルベロールなどがあ

9

10

る。

脳循環代謝改善剤としては、ビンボセチン、塩酸フルナリジン、塩酸ニカルジピン、フマル酸プロピンカミン、メシル酸ジヒドロエルゴトキシン、酒石酸イフェンプロジル、塩酸イソクスポリンなどがある。

抗うつ・抗不安薬としては、塩酸マプロチリン、エチゾラム、ジアゼパム、プロマゼパム、塩酸アミトリプチリン、塩酸ミアンセリンなどがある。

ビタミンD剤としては、アルファカルシドール、エルゴカシフェロールなどが、血糖降下剤としては、グリベンクラミド、グリクラジドなどがある。

抗潰瘍剤としては、リンゴ酸グレボプリド、ファモチジン、臭化グリコピロニウムなどがある。

睡眠薬としてはフェノバルビタール、アモバルビタールなどが、抗生物質としてはテトラサイクリン、クロラムフェニコールなどがある。

これら薬物の配合量は、薬物の種類、製剤の使用目的などにより異なるが、通常、薬物は製剤中に0.1～30重量%の割合で含有される。

これらの薬物と上記吸収促進剤とを含有する本発明の経皮吸収製剤としては、テープ製剤、パッチ剤、バップ剤、軟膏剤、クリーム製剤などがある。

上記製剤のうちテープ製剤やパッチ剤は、支持体の片面に薬物と吸収促進剤とを含有する粘着剤層が形成されている。テープ製剤やパッチ剤の基剤（粘着剤）は該製剤を常温で皮膚表面に長時間固定しうる粘着力があれば充分であり、特に限定されない。例えばアクリル系、ゴム系、シリコーン樹脂系などの粘着剤が利用され得、通常、アクリル系およびゴム系の粘着剤が用いられる。

アクリル系粘着剤では、その粘着物性などから、特に、炭素数4～18の脂肪族アルコールと（メタ）アクリル酸とから得られる（メタ）アクリル酸アルキルエステルの（共）重合体および／または上記（メタ）アクリル酸アルキルエステルとその他の官能性モノマーとの共重合体が好適に用いられる。

上記（メタ）アクリル酸エステルとしては、ア

1 1

クリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸2エチルヘキシル、アクリル酸イソオクチル、アクリル酸デシル、アクリル酸イソデシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸2エチルヘキシル、メタクリル酸イソオクチル、メタクリル酸デシル、メタクリル酸イソデシル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸ステアリルなどがある。

上記官能性モノマーには、水酸基を有するモノマー、カルボキシ基を有するモノマー、アミド基を有するモノマー、アミノ基を有するモノマーなどが挙げられる。水酸基を有するモノマーとしては、2-ヒドロキシエチル（メタ）アクリレート、ヒドロキシプロピル（メタ）アクリレートなどのヒドロキシアルキル（メタ）アクリレートがある。カルボキシ基を有するモノマーとしては、アクリル酸、メタクリル酸などの α - β 不飽和カ

1 3

1 2

ルボン酸；マレイン酸ブチルなどのマレイン酸モノアルキルエステル；マレイン酸；フマル酸；クロトン酸などがある。無水マレイン酸もマレイン酸と同様の（共）重合成分を与える。アミド基を有するモノマーとしては、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミドなどのアルキル（メタ）アクリルアミド；ブトキシメチルアクリルアミド、エトキシメチルアクリルアミドなどのアルキルエーテルメチロール（メタ）アクリルアミド、ダイアセトンアクリルアミド；ビニルピロリドンなどがある。アミノ基を有するモノマーとしては、ジメチルアミノアクリレートなどがある。

上記以外の共重合性モノマーとして酢酸ビニル、スチレン、 α -メチルスチレン、塩化ビニル、アクリロトリル、エチレン、プロピレン、ブタジエンなどが挙げられ、これらが、共重合されていてもよい。粘着剤中には（メタ）アクリル酸アルキルエステルが（共）重合成分として50重量%以上含有されることが好ましい。

1 4

ゴム系粘着剤としては、天然ゴム、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリブタジエン、スチレン-ブタジエン共重合体、スチレン-イソブレン共重合体、スチレン-イソブレン-ブチレンブロック共重合体などが用いられる。シリコン樹脂系粘着剤としては、ポリオルガノシロキサンなどのシリコンゴムが用いられる。

上記粘着剤中には必要に応じて各種配合剤、例えばロジン系樹脂、ポリテルペン樹脂、クマロン-インデン樹脂、石油系樹脂、テルペンフェノール樹脂などの粘着性付与剤；液状ポリブテン、鉱油、ラノリン、液状ポリイソブレン、液状ポリアクリレートなどの可塑剤；充填剤；老化防止剤；が添加される。

テープ製剤やパッチ剤、および後述のバップ剤の支持体としては、貼付剤に通常利用される支持体を用いられる。このような支持体の素材としては、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート、可塑性酢酸ビニル-塩化

ビニル共重合体、ナイロン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、可塑性ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウムなどがある。これらは、例えば、単層のシート（フィルム）や二枚以上の積層（ラミネート）体として用いられる。アルミニウム以外の素材は織布や不織布として利用してもよい。

上記支持体表面に薬物と吸収促進剤とを含有する薬物含有（粘着剤）層が形成されてテープ製剤やパッチ剤が得られる。粘着剤層を形成するには、溶剤塗工法、ホットメルト塗工法、電子線硬化エマルジョン塗工法など種々の塗工法が用いられる。なかでも溶剤塗工法が好適に用いられる。溶剤塗工法で粘着剤層を形成するには、例えば、粘着剤を適当な溶媒で稀釈し、これに薬物、吸収促進剤、さらに必要に応じて配合剤を加えて均一に混合し、得られた溶液を支持体表面に塗布・乾燥する。溶液を直接支持体表面に塗布せずにシリコン樹脂などをコーティングした剝離紙上に塗布し、乾燥後に支持体と密着させてもよい。このよ

15

うな剝離紙は、使用時まで貼付剤の粘着剤層表面を保護するために用いられる。溶剤塗工法以外の塗工法においても粘着剤層形成後、粘着剤層表面保護のために剝離紙を配することが推奨される。粘着剤層の厚みも使用目的により異なるが、通常、30～200 μ mである。30 μ mを下まわると必要量の薬物を含有することができず、粘着性も不十分である。200 μ mを上まわると支持体付近の粘着剤層に含有される薬物が十分に拡散せず、薬物放出性が低下する。

バップ剤も支持体の片面に薬物や吸収促進剤を含有する薬物含有層が形成されている。通常、テープ製剤やパッチ剤に比べて粘着性に乏しいため絆創膏などで皮膚表面へ固定される。バップ剤の基剤の主成分としては、例えば、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、コーンスターチ、トラガントガムなどの天然ポリマー；メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースなどのセルロース系ポリマー；デキストリン、カルボキシメチルデンプンなどのデンプン

16

系ポリマー；ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム、メトキシエチレン-無水マレイン酸共重合体、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマーが用いられる。

上記ポリマー、薬物および吸収促進剤を均一に混合し、上記支持体表面に薬物含有層を形成して所望のバップ剤が得られる。上記薬物含有層にはさらに、精製水；多価アルコール（例えば、グリセリン、プロピレングリコール）などの保湿剤；カオリン、ベントナイト、亜鉛華、二酸化チタンなどの無機充填剤；粘度調整剤；架橋剤；老化防止剤などが含有されていてもよい。

軟膏剤、クリーム製剤の基剤の主成分としてはミツロウ、油脂、ラノリン、白色ワセリン、パラフィン、プラスチックベース、ゼレン50W（商品名）、高級脂肪酸、高級アルコール、乳化剤、マクロゴール、カルボキシビニルポリマーなどが用いられる。これら化合物に薬物と吸収促進剤とが混合されて軟膏剤やクリーム製剤が得られる。混合時には、必要に応じてクロタミトン、流動パラフィン、

17

18

ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチルなどの脂溶性溶解剤；精製水；エタノール、多価アルコール（例えばグリセリン）などの水溶性溶解剤；安定化剤、pH調整剤；などが添加される。

（作用）

本発明の経皮吸収製剤を皮膚に密着させると含有される薬物が容易に皮膚を通して吸収される。その詳細な機構は不明であるが、吸収促進剤が皮膚に作用し、その蛋白質を変性させ、含水率を上昇させて軟化させるためと考えられる。そのため、通常、薬物を透過しにくい皮膚表面の角質層も軟化して含有される薬物が容易に皮膚を通して吸収されることが考えられる。

必要な薬効を得るのに十分な量の薬物が容易に吸収されるため、従来のように大量の薬物を製剤中に含有させる必要がない。つまり、薬物のバイオアベイラビリティが高い。このような経皮吸収促進効果は従来の吸収促進剤を用いたときよりもはるかに高い。さらに、本発明に用いる吸収促進剤は皮膚に対する刺激性がなく安全性が高い。吸

収促進剤自体が副作用を生じることもない。含有される薬物を変性させることもない。基剤との相溶性にも優れる。薬物と基剤との相溶性に変化を与えないため、調製後の製剤から薬物が析出することもない。テープ製剤やパッチ剤としたときには、吸収促進剤自体が粘着剤の粘着機能を低下させるなど粘着剤の物性に悪影響をおよぼすこともない。

（以下余白）

19

（実施例）

以下に本発明を実施例について説明する。

実施例 1

（A）貼付剤（テープ製剤）の調製：アクリル酸 2 エチルヘキシル 85 重量部およびビニルピロリドン 15 重量部からなる共重合体を 20 重量% の割合で含有する酢酸エチル溶液を調製した。この溶液 100 重量部に対して、薬物として硝酸イソソルビド（ISDN）3 重量部、経皮吸収促進剤として没食子酸 n-プロピル 1 重量部を添加し、ディゾルバーで十分に攪拌して均一な溶液を得た。これを片面が離型処理された厚さ 45 μm のポリエチレンテレフタレート（PET）フィルム上に乾燥後の厚さが 40 μm となるように塗布し、65℃ のギアオープンで 20 分間乾燥した。得られた粘着剤層表面に支持体として厚さ 10 μm の PET フィルムをラミネートした。この貼付剤の粘着剤層中の薬物濃度は 12.5 重量%、そして吸収促進剤の濃度は 4.2 重量%である。

（B）貼付剤の性能評価：（A）項で得られた貼付

20

剤を 10cm の大きさに裁断し、これを日本白色家兎の脱毛した背部の皮膚表面に貼付した。0.5 時間後、1 時間後、2 時間後、4 時間後、6 時間後、10 時間後および 24 時間後に家兎の耳介静脈から採血し、遠心分離を行って血漿を得た。これをヘキササンで抽出し、Ni⁶³BCD ガスクロマトグラフィーにかけ薬物濃度を測定した。その結果を表 1 に示す。24 時間後に貼付剤を剥離したが、皮膚表面に発赤、かぶれなどの障害は認められなかった。

比較例 1

（A）貼付剤（テープ製剤）の調製：吸収促進剤を加えなかったこと以外は実施例 1（A）項と同様である。

（B）貼付剤の性能評価：本比較例（A）項で得られた貼付剤を用い、実施例 1（B）項と同様に行った。その結果を表 1 に示す。24 時間後に貼付剤を剥離したが、皮膚表面に発赤、かぶれなどの障害は認められなかった。

比較例 2

（A）貼付剤（テープ製剤）の調製：吸収促進剤

21

22

としてサリチル酸 1 重量部を用いたこと以外は実施例 1 と同様である。

(B) 貼付剤 (テープ製剤) の性能評価: 本比較例 (A) 項で得られた貼付剤を用い、実施例 1 (B) 項と同様に行った。その結果を表 1 に示す。24 時間後に貼付剤を剥離したところ、皮膚表面にわずかな発赤が認められた。

(以下余白)

裁 1		ISDN 血中濃度 (ng/ml) (n=3 平均値)									
		0.5時間	1時間	2時間	4時間	6時間	10時間	24時間	24時間	24時間	24時間
	実施例 1	38.3	47.2	53.6	65.4	48.9	37.5	27.4			
	比較例 1	19.7	20.1	25.4	26.8	23.2	14.7	8.7			
	比較例 2	21.2	23.6	27.8	31.2	27.5	21.6	12.4			

2 3

実施例 2

(A) 貼付剤 (テープ製剤) の調製:

天然ゴム 55 重量部およびテルペン樹脂 45 重量部のテトラヒドフラン溶液 (固形分濃度 15 重量%) 100 重量部に、薬物としてインドメタシン 0.5 重量部、吸収促進剤として没食子酸ラウリル 0.5 重量部を添加し、ディゾルバーにて十分に攪拌し均一な溶液を得た。得られた溶液を、厚さ 45 μm の PET 整離型フィルム上に塗布し、50℃のギアオーブンで 40 分間乾燥して粘着剤層を形成した。この粘着剤層にポリエチレンフィルム (厚さ 30 μm) 支持体を積層して貼付剤を得た。この貼付剤の粘着剤層の厚さは 130 μm 、粘着剤層中の薬物濃度は 3.1 %、該吸収促進剤の濃度は 3.1 %である。

(B) 貼付剤の性能評価: 本実施例 (A) 項で得られた貼付剤を 30cm の大きさに裁断し、実施例 1 (B) 項に準じて血中の薬物の濃度の測定を行った。但し、該薬物濃度は液体クロマトグラフィーにより測定した。その結果を表 2 に示す。24 時間後に貼付剤を剥離したが、皮膚表面に発赤、かぶれなど

2 5

の障害は認められなかった。

比較例 3

(A) 貼付剤 (テープ製剤) の調製: 吸収促進剤を加えなかったこと以外は実施例 2 (A) 項と同様である。

(B) 貼付剤の性能評価: 本比較例 (A) 項で得られた貼付剤を用い、実施例 2 (B) 項と同様に行った。その結果を表 2 に示す。24 時間後に貼付剤を剥離したが、皮膚表面に発赤、かぶれなどの障害は認められなかった。

比較例 4

(A) 貼付剤 (テープ製剤) の調製: 吸収促進剤としてピロリドンカルボン酸ソーダ 0.5 重量部を用いたこと以外は実施例 2 と同様である。

(B) 貼付剤の性能評価: 本比較例 (A) 項で得られた貼付剤を用い、実施例 2 (B) 項と同様に行った。その結果を表 2 に示す。24 時間後に貼付剤を剥離したが、皮膚表面に発赤、かぶれなどの障害は認められなかった。

(以下余白)

2 6

表 2

	インドメタシノン血中濃度 (ng/ml) (n=3 平均値)						
	0.5時間	1時間	2時間	4時間	6時間	10時間	24時間
実施例 2	552	679	781	828	670	575	431
比較例 3	237	292	349	381	315	263	205
比較例 4	275	321	403	451	348	320	201

2 7

実施例 3 (A) 項と同様に固形塗布剤を得た。

(B) 固形塗布剤の性能評価：本比較例 (A) 項で得られた製剤を用い、実施例 3 (B) 項と同様に行った。その結果を表 3 に示す。

(以下余白)

実施例 3

(A) 固形塗布剤の調製：ニフェジピン15重量部、ステアリン酸ナトリウム10重量部、イソプロパノール8重量部、水20重量部、没食子酸n-オクチル7重量部、ポリビニルピロリドン10重量部およびプロピレングリコール30重量部を混合し、水浴上にて80℃に加熱して均一に攪拌・溶解させた。この溶液をプラスチック溶液に流し込み、常温まで冷却して固化させることにより、ニフェジピン固形塗布剤を得た。

(B) 固形塗布剤の性能評価：本実施例 (A) 項で得られた固形塗布剤50mgを日本白色種家兎の脱毛処理した背部10cmに均一に塗布し、その上をポリエチレンフィルムで保護しさらにサージカルテープにて遮光した。実施例 1 (B) 項と同様に一定時間後に耳介静脈から採血し血漿中薬物濃度の測定を行った。その結果を表 3 に示す。

比較例 5

(A) 固形塗布剤の調製：没食子酸n-オクチルの代わりにプロピレングリコール37重量部を用い、

2 8

表 3

	ニフェジピン血中濃度 (ng/ml) (n=3 平均値)						
	0.5時間	1時間	2時間	4時間	6時間	10時間	24時間
実施例 3	58	79	105	126	113	87	61
比較例 5	23	28	43	42	35	23	16

2 9

3 0

(発明の効果)

本発明によれば、このように、没食子酸アルキルエステルを吸収促進剤として製剤中に含有させることにより、薬物の経皮吸収性に極めて優れた製剤が得られる。薬物の吸収性が優れているため、必要な薬理効果を得るために従来のように大量の薬物を製剤中に含有させる必要がない。用いられる吸収促進剤は皮膚に対する刺激性がないため、長時間貼付してもかぶれが生じない。吸収促進剤自体が吸収されて副作用を示すこともない。薬物を変質させることもない。さらに、吸収促進剤が原因となって薬物が析出したり、テープ製剤の粘着物性が低下することもない。このような製剤では、種々の薬物を経皮吸収させることができ、該製剤を用いたときの治療効果も高い。そのため、含有される薬物の種類により各種の医療用に利用されうる。

以上

出願人 積水化学工業株式会社
代表者 廣 田 馨

31

手続補正書 (自発)

平成元年 4 月 5 日



特許庁長官殿

1. 事件の表示

平成 1 年 特許願 第 23074 号

2. 発明の名称

経皮吸収製剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

郵便番号 530

住 所 大阪市北区西天満二丁目 4 番 4 号

名 称 (217) 積水化学工業株式会社

代表者 廣 田 馨

特許部 電 (06) 365-4361

特許部東京 電 (03) 434-9151

4. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄



方式審査 (通称)

5. 補正の内容

(1) 明細書第 11 頁第 2 行に、

「る。」とあるのを、

「脳循環代謝改善剤としては、ビンボセチン、塩」

と訂正する。

(2) 明細書第 17 頁第 19 行に、

「セルロール系」とあるのを、

「セルロース系」と訂正する。

以 上